King, T. J. 1966. *Nuclear transplantation in Amphibia.* In « Methods in Cell Physiology » (D. M. Prescott, ed.), Vol. II: 1-36. Academic Press, New York.
Nieuwkoop, P. D. and J. Faber. 1956. *Normal table of Xenopus laevis (Daudin).* North-Holland Publishing Company, Amsterdam.
Simnett, J. D. 1964. *The development of embryos derived from the transplantation of neural ectoderm cell nuclei in Xenopus laevis.* Dev. Biol. 10: 467-486.
Slatkine, S., N. Bernardini and M. Fischberg. 1967. *Transplantation of neural ectodermal nuclei of Xenopus laevis.* En préparation.
Smith, L. D. 1965. *Transplantation of the nuclei of primordial germ cells into enucleated eggs of Rana pipiens.* Proc. Nat. Acad. Sc. U.S. 54: 101-107.

N° 26. **Irandokht Hadji-Azimi** et **Michail Fischberg.** — Hématopoièse périhépatique chez le Batracien anoure *Xenopus laevis.* Comparaison entre les individus normaux et les porteurs de tumeurs lymphoïdes. [1] [2] (Avec 11 figures dans le texte)

Station de Zoologie expérimentale, Université de Genève.

Hématopoïèse chez les amphibiens

En 1966, Douarin a résumé l'hématopoïèse chez les embryons et les formes jeunes de vertébrés. En ce qui concerne les batraciens, les cellules sanguines se divisent en trois catégories: les érythrocytes (nucléés), les leucocytes et les thrombocytes qui sont les équivalents des plaquettes sanguines des mammifères.

Urodèles : l'hématopoïèse périhépatique exceptée, ce phénomène a été peu étudié chez les larves d'urodèles. L'érythropoïèse et la thrombocytopoïèse se font dans la rate et les cellules achèvent leur maturation dans le sang en circulation, notamment dans les sinusoïdes hépatiques. La granulocytopoïèse s'accomplit dans la couche conjonctive, sous la capsule hépatique. Plusieurs auteurs ont longuement décrit cette zone chez différentes espèces d'urodèles. Il existe cependant d'autres organes hématopoïétiques accessoires, à savoir le mésonéphros, l'endocarde du cœur, la paroi du tube digestif et la région bucopharyngée (Douarin 1966).

[1] Ce travail a été subventionné par le Fonds national de la Recherche scientifique suisse, n°s 3868 et 4411.
[2] Les auteurs tiennent à remercier Mlle A.-M. Du Bois de ses inestimables conseils ainsi que Mlle A. Mauve de son assistance technique très précieuse.

Anoures : chez le têtard, le centre hématopoïétique est le mésonéphros, alors que la rate, comparée à celle des animaux métamorphosés, joue un rôle moins important. L'hématopoïèse est mentionnée également pour le foie et la muqueuse intestinale.

Après la métamorphose, c'est la rate qui devient le principal centre d'hématopoïèse. Les rôles de l'érythropoïèse, de la thrombocytopoïèse et de la granulopoïèse sont attribués à cet organe. Alors que le mésonéphros diminue ou perd son activité hématopoïétique (sauf en ce qui concerne la granulopoïèse), la moelle osseuse devient active mais ne devrait fonctionner qu'au printemps.

L'hématopoïèse périhépatique chez les larves et les adultes des urodèles est bien décrite (Dantschakoff et Seidlin, 1922, Jordan et Speidel, 1924). Elle est active dans une zone située sous la capsule hépatique, plus ou moins épaisse selon les régions, allant d'une à six rangées de cellules. Le rôle de cette zone consiste en la formation de granulocytes (neutrophiles et éosinophiles) et de lymphocytes. Les cellules du stroma de cette zone se transforment en hémoblastes lymphoïdes, qui peuvent se différencier en neutrophiles, éosinophiles et lymphocytes (Jordan et Speidel 1924); d'autre part, les éosinophiles peuvent provenir directement des cellules du stroma. Les éosinophiles, de même que les neutrophiles ne semblent pas avoir d'activité phagocytaire. Les neutrophiles possèdent des granules très fins, tandis que ceux des éosinophiles sont plus grands et sphériques. Les lymphocytes possèdent peu de cytoplasme, légèrement bleuâtre. Il n'y a aucune indication de formation de thrombocytes et d'érythrocytes dans cette zone.

Douarin (1966) parle d'une hématopoïèse hépatique chez les anoures avant la métamorphose, mais qui disparaît plus ou moins complètement après la métamorphose, au moment où l'hématopoïèse médullaire prend place.

D'autre part, les études de Jordan et Speidel (1924) effectuées sur les anoures (*Rana catesbyana* et *Rana pipiens*), contrairement à celles sur les urodèles, indiquent l'inexistence de cette zone.

Hématopoïèse périhépatique chez XENOPUS LAEVIS LAEVIS

Le *Xenopus laevis laevis* appartient à un des sous-ordres des batraciens anoures les plus primitifs: les *Opisthocoela*. Il n'est donc pas tellement étonnant que nos observations sur cette espèce montrent qu'une zone active et bien déterminée d'hématopoïèse périhépatique existe non seulement chez les larves, mais aussi chez les jeunes métamorphosés et même chez les individus adultes. La zone périhépatique ne disparaît que chez les individus les plus âgés. L'activité de cette zone diminue avec l'âge; elle consiste en une couche épaisse chez les animaux des stades 59 et 66 (Nieuwkoop et Faber, 1956), plus mince, discontinue, avec des formations d'îlots chez les jeunes crapauds, et qui diminue encore chez les adultes (fig. 1-6).

Il semble que la lymphopoïèse et la granulocytopoïèse (neutrophiles et éosinophiles) sont les rôles essentiels de cette zone; son activité n'est donc pas différente de celle des urodèles, décrite par Jordan et Speidel (1924). Les éosinophiles sont très peu nombreux dans le sang en circulation, 0,5-1 % (Fey 1962 et observations personnelles); et dans cette zone, ils sont moins abondants que les neutrophiles et les lymphocytes (fig. 2, 4, 6). A côté de ceux-ci, on trouve un type de cellules d'un diamètre de 8 μ en moyenne chez les larves (stade 59) et de 9 μ chez les adultes. Ces cellules possèdent un cytoplasme très basophile et un noyau contenant un à deux grands nucléoles; il s'agit probablement de cellules souches, correspondant à l'hémoblaste lymphoïde décrite par Jordan et Speidel (1924) chez les urodèles. L'épaisseur de cette couche périhépatique, de même que le nombre de ces cellules « souches » diminuent avec l'âge. Le nombre des cellules « souches » est de 12 par unité de surface (2450 μ^2) chez les têtards au stade 59 et de 7 au stade 66, juste après la métamorphose. Ce nombre continue à diminuer chez les jeunes crapauds (3-5), pour atteindre 1 par unité de surface chez les animaux adultes (fig. 11).

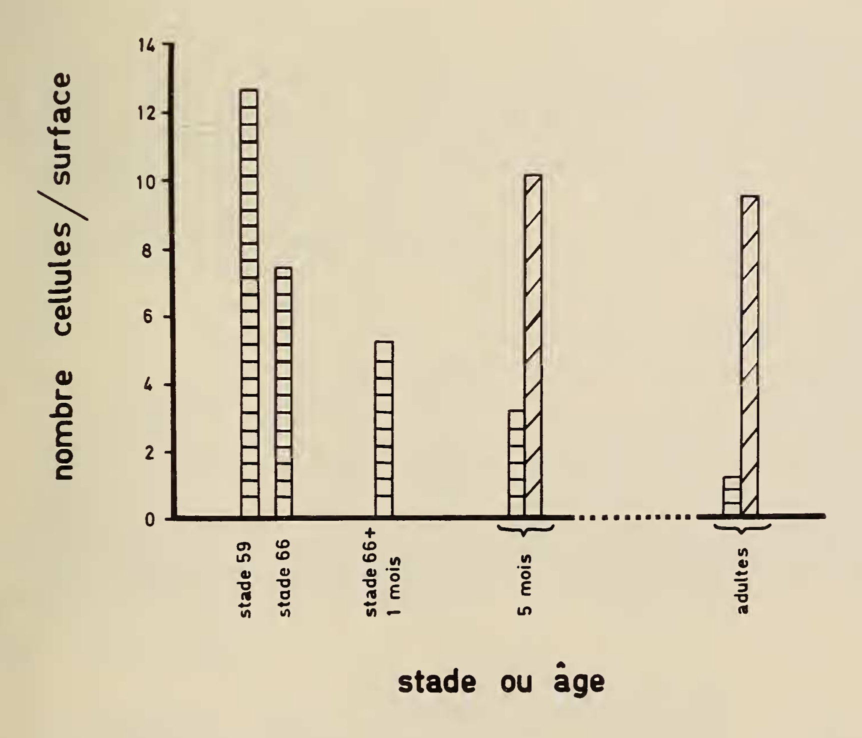


Fig. 11.

Nombre de cellules « souches » par unité de surface (2450 μ^2) en fonction de l'âge. Les colonnes hachurées horizontalement correspondent aux animaux normaux et celles hachurées en oblique aux animaux cancéreux.

Hématopoïèse périhépatique chez les animaux porteurs de tumeur

Nous savons que *Xenopus laevis* est susceptible de développer une tumeur lymphoïde spontanée (Balls 1962) et que cette tumeur est transplantable. Les animaux récepteurs d'homogreffes cancéreuses développent des tumeurs du même type dans le foie, la rate et les reins (Balls 1964 et observations personnelles). Nous avons étudié la zone hématopoïétique périhépatique des animaux âgés de 4-5 mois et des adultes, chez lesquels nous avons induit la tumeur par transplantation de tissu cancéreux ou par injection d'extrait de cette tumeur. On remarque chez les animaux dont la tumeur est à un stade avancé que non seulement l'épaisseur de cette zone a augmenté et est devenue continue, mais que son activité devient aussi sensiblement plus importante (fig. 7-10). En comparaison, les animaux non-cancéreux du même âge possèdent une zone plus mince et discontinue par endroits. D'autre part, le nombre de cellules « souches » augmente chez les animaux cancéreux âgés de 4-5 mois et chez les adultes pour atteindre 9-10 par unité de surface. Le diamètre de ces cellules est en moyenne de 11,2 μ (fig. 9 et 11).

L'épaississement de cette zone périhépatique chez les urodèles a été mentionné lors d'une hépatectomie partielle par Jordan et Beams (1930). Chiakulas et Schewing (1964) font la même observation sur des saignements. D'autre part, Balls (1963) mentionne une augmentation d'activité lymphatique dans la région corticale du foie chez le *Triturus cristatus* ayant reçu des greffes de tumeur lymphoïde de *Xenopus laevis*.

Il reste à déterminer d'une part si l'activité de cette zone chez les animaux cancéreux est en rapport avec la défense immunologique soit envers les cellules tumorales, soit envers l'agent promoteur de tumeur, et d'autre part le rôle de ces cellules « souches ». Il pourrait s'agir également d'une stimulation secondaire provoquée par la diminution de l'activité normale de la rate envahie par la tumeur.

BIBLIOGRAPHIE

Balls, M. 1962. *Spontaneous neoplasm in Amphibia: a review and description of six new cases.* Cancer Res. 22: 1142-1154.

— 1963. *Xenoplastic implantation of amphibian lymphoid tumours.* Rev. Suisse Zool. 70: 237-244.

— 1964. *Transplantation of spontaneously occuring and chemically induced lymphoïd tumours in Xenopus laevis.* Cancer Res. 24: 44-51.

Chiakulas, J. J. and L. F. Scheving. 1964. *Mitotic activity in the hemopoietic cortical zone of the liver of urodele larvae.* J. Morph. 114: 361-369.

Dantschakoff, W. et J. Seidlin. 1922. *Digestive activity of mesenchyme and its derivatives.* Biol. Bull. 43: 97-122.

Douarin, N. 1966. *L'hématopoïèse dans les formes embryonnaires et jeunes des vertébrés.*

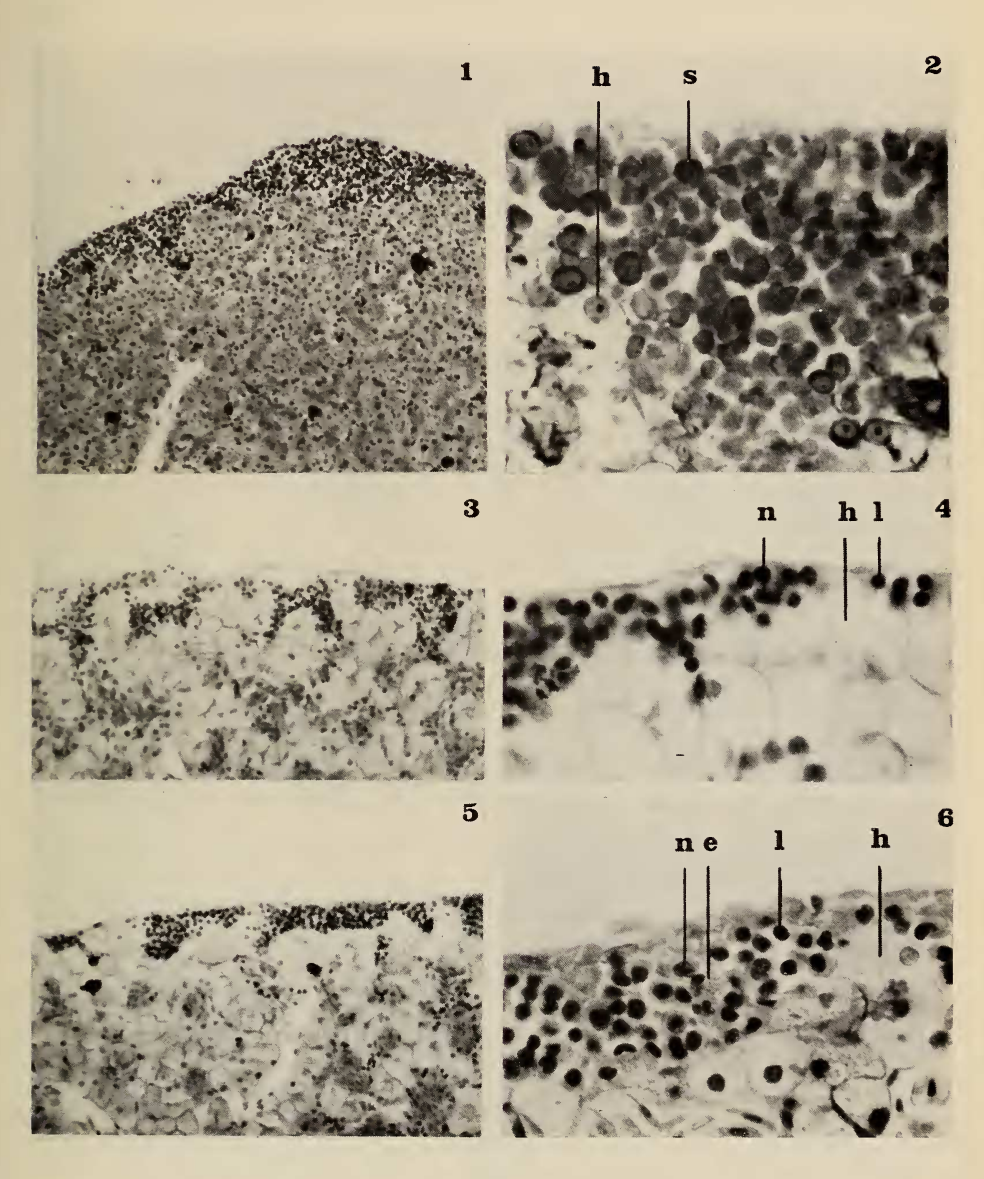


FIG. 1-6.

Zone périphérique du foie de *Xenopus laevis* normal
Fig. 1 et 2: pendant la métamorphose; fig. 3 et 4: âgés de 4-5 mois; fig. 5 et 6: adultes. La zone hémapoïétique se distingue nettement et diminue d'épaisseur avec l'âge (fig. 1, 3, 5). Abréviations: l = lymphocyte, n = neutrophile, e = éosinophile, s = cellule « souche », h = hépatocyte. Agrandissements: fig. 1, 3, 5 = 106 × et fig. 2, 4, 6 = 423 ×.